TITRES ET TRAVAUX

DU

Dr Fernand BEZANÇON

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1900

TITRES

Ancien interne lauréat (médaille d'argent) des Hopitaux de Paris.

Lauréat de la Faculté (Prix de thèse [médaille d'argent]. Prix Jeunesse).

Lauréat de l'Académie (Prix Portal et Prix Daudet).

Chef du laboratoire de clinique chirurgicale de la Pitié.

Chef du laboratoire de bactériologie de la Faculté.

Vice-président de la Société anatomique de Paris.

Médecin des Hopitaux

ENSEIGNEMENT

Démonstrations aux travaux pratiques d'Anatomie pathologique de la Faculté, 1892-1893.

Cours pratique de Bactériologie au Laboratoire de M. le professeur Cornil (depuis 1894).

Nos études cliniques et nos recherches de laboratoire combinées ont porté sur les maladies infectieuses et en particulier sur les affections à streptocoque et à pneumocoque.

L'idée directrice de nos travaux a été la notion, fournie par la clinique, de l'origine autochtone de beaucoup d'infections communes, telles que la pneumonie, les angines simples, l'érysipèle. Ces affections ne relèvent pas le plus souvent de la contagion, mais apparaissent en apparence spontanément, à la suite d'une perturbation organique qui a modifié l'état de réceptivité du terrain.

Nous nous sommes donc mis à l'étude des microbes vivant en saprophytes dans la cavité bucco-pharyngée. Nous avons pu mettre en évidence la présence constante d'abord du streptocoque (en collaboration avec M. Widal), puis du pneumocoque (en collaboration avec M. Griffon), à la surface de l'amygdale, dont ils sont les hôtes permanents, comme le colibacille de l'intestin.

L'étude comparative des caractères de morphologie et da culture du streptocoque salivaire et des divers échantillons de streptocoques pathogènes, comme de ceux du pneumocoque saprophyte et du pneumocoque pathogène, nous a amené à une classification uniciste des divers échantillons de streptocoque, comme aussi des échantillons de pneumocoque.

Les streptocoques et les pneumocoques pathogènes ne sont le plus souvent que des échantillons salivaires ayant exalté leur virulence par le passage à travers l'organisme.

L'étude systématique de la réaction agglutinante du sérum des malades atteints d'infection à pneumocoque par un procédé différent de la technique du sérodiagnostic de Widal, est venue encore confirmer cette conception du rôle des saprophytes bucco-pharyngés dans la genèse des différentes maladies. Comme nous l'avons vu avec M. Griffon, la réaction est toujours plus marquée vis-à-vis du pneumocoque isolé de la salive du malade que vis-à-vis d'un pneumocoque quelconque, fait qui met bien en relief le rôle du pneumocoque salivaire qu'héberge l'individu dans la genèse de la maladie.

Cette notion du rapport des échantillons saprophytes et pathogènes d'une même espèce nous a conduit, M. Griffon et moi, à une conception nouvelle du groupement de certains microbes en races et en espèces : Il n'y a en réalité qu'une seule espèce de streptocoques ou de pneumocoques, mais l'échantillon que chacun de nous héberge dans son économie prend, par le fait même de son adaptation à notre milieu intérieur, une véritable *individualité.* Cette individualité, qui, quelquefois, se traduit par des différences dans les caractères de morphologie ou de culture, se manifeste, surtout, par des réactions humorales individuelles distinctes : (réaction agglutinante pour le pneumocoque, propriétés vaccinales pour le streptocoque).

Nous avons entrepris, d'autre part, un certain nombre de travaux cliniques et expérimentaux sur le bacille tuberculeux. Nous avons en particulier, avec M. Griffon, apporté la formule d'un nouveau milieu le *sang gélosé*, qui nous a permis de déceler pour la première fois par la culture, le bacille tuberculeux dans les épanchements pleuraux séro-fibrineux et dans le liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse.

Dans nos travaux d'anatomie pathologique nous avons pris à tâche d'étudier les réactions que détermine la pénétration des microbes dans l'économie de l'homme et des animaux.

Notre étude a surtout porté sur les organes qui prennent part à la défense de l'économie contre le processus infectieux, sur la rate, dont nous avons étudié dans notre thèse les réactions et les lésions au cours des diverses maladies infectieuses, et sur le ganglion lymphatique dont nous avons, en collaboration avec M. Labbé, recherché les réactions vis-à-vis des microbes et des toxines.

Nous avons dû reprendre, à propos de ces recherches, l'étude de la structure normale des éléments figurés du sang, de la rate et du ganglion lymphatique.

L'étude du ganglion infectieux nous a amenés, M. Labbé et moi, à l'étude des réactions ganglionnaires dans les cancers, du lymphadénome proprement dit, et, avec M. le professeur Berger, du lymphadénome tuberculeux.

I. — ÉTUDES SUR LES INFECTIONS A STREPTOCOQUES

Présence constante des streptocoques dans la bouche normale (En collab. avec M. F. WIDAL.) *Soc. méd. des hôpit.*, 18 mai ; 1er juin 1894.

Les streptocoques de la bouche normale et pathologue. (En collab. avec M. F. WIDAL.) *Soc. méd. des hôpit.*, 27 juillet 1894.

Diverses variétés de streptocoques, insuffisance des caractères morphologiques et biologiques invoqués pour leur différenciation. (En collab. avec M. F. WIDAL.) *Arch. de méd. expérim.*, mai 1896.

Nécessité d'une revision des angines dites à streptocoques. (En collab. avec M. F. WIDAL.) *Soc. méd. des hôp.*, 19 et 26 mars 1896.

Endocardite infectieuse à streptocoques ; grangrène sèche du membre inférieur gauche. *Bull. Soc. anat.*, 8 décembre 1893.

Endocardite végétante expérimentale par un streptocoque d'origine salivaire sans traumatisme valvulaire. (En collab. avec M. F. WIDAL.) *Soc. méd. des hôp.*, 1er juin 1894.

Myélites infectieuses expérimentales à streptocoque. (En collab. avec M. F. WIDAL.) *Soc. méd. des hôp.*, 18 janv. 1895. *Ann. Inst. Pasteur*, fév. 1895.

Du rôle du streptocoque dans la pathogénie de l'ecthyma. (En collab. avec M. THIBIERGE.) *Soc. de biol.*, juillet 1896.

Article : **Infections à streptocoque.** (*Manuel de médecine* DEBOVE et ACHARD.)

Présence constante du streptocoque dans la bouche normale.

M. Netter a montré le premier que le streptocoque peut se trouver à l'état normal dans la salive ; mais cet auteur ne l'a rencontré que dans une proportion de 5 1/2 p. 100 environ. 35 fois sur 35 examens, nous avons pu, avec M. Widal, isoler le streptocoque de la bouche des personnes saines, toujours en quantité considérable.

Le streptocoque n'est pas seulement répandu à profusion à la surface de la cavité bucco-pharyngée, il existe même dans la profondeur de l'amygdale ; chez 5 personnes saines, nous avons pu déceler sa présence, par le procédé de la ponction de l'amygdale indiqué par MM. Vaillard et Lemoine.

Les streptocoques de la bouche normale et pathologique.

Le streptocoque se retrouve, avec une égale fréquence, dans toutes les infections bucco-pharyngées primitives ou secondaires.

Nous avons examiné la salive de malades atteints d'érysipèle, de scarlatine, rougeole, variole, angine pultacée, phlegmoneuse, pseudo-membraneuse, diphtérique, de fièvre typhoïde, de grippe, de pneumonie. Dans ces cas, nous avons toujours trouvé le streptocoque.

Le streptocoque vivant en saprophyte dans la bouche normale est absolument dénué de virulence ; il est cependant susceptible, dans certaines conditions, de devenir pathogène et nous avons montré que, par passage dans le corps des animaux, avec association d'un colibacille virulent, on peut le transformer en microbe pathogène et le rendre capable de déterminer l'érysipèle, la suppuratino, la septicémie.

Le streptocoque que l'on isole de la bouche des individus malades, qu'ils aient ou non une angine, est aussi le plus souvent dénué de virulence ; seul un streptocoque, isolé dans un cas d'angine scarlatineuse, s'est montré pathogène pour le lapin.

Dans l'angine diphtérique, le streptocoque, qui est toujours associé au bacille de Lœffler (25 fois sur 25 examens), même dans les formes d'angines diphtériques dites pures, est en général plus virulent que dans les angines non diphtériques : 4 fois sur 17, le streptocoque isolé s'est montré pathogène pour le lapin.

Dans l'érysipèle de la face, de même, les streptocoques retirés de la bouche sont doués plus souvent de virulence ; 3 fois sur 10, ces streptocoques ont déterminé dans nos expériences une septicémie mortelle ou un érysipèle.

Pour que le streptocoque récupère sa virulence, il ne suffit pas qu'il végète dans la bouche d'un scarlatineux, d'un varioleux ; il

faut en général qu'il ait pénétré dans l'économie du malade; ce que nous avons observé chez les varioleux est instructif à cet égard : les streptocoques isolés de leur bouche pendant la vie sont presque toujours dénués d'action pathogène; ceux retirés de leurs organes sont doués d'une grande virulence.

Insuffisance des caractères morphologiques et biologiques, invoqués pour la classification des streptocoques en espèces distinctes.

Dans une série de communications, nous avons essayé de démontrer qu'aucun des prétendus caractères invoqués pour la différenciation des streptocoques ne résistait à la critique et que l'on devait envisager, à l'heure actuelle, les divers microbes en chaînettes trouvés chez l'homme sain ou malade comme les races transformables d'une seule et même espèce.

Il y a là plus qu'un point de pure doctrine, mais une notion intéressant au premier chef l'étiologie et la prophylaxie des maladies à streptocoques.

Nos recherches ont porté sur 143 échantillons de streptocoques :

35 échantillons provenant de la bouche normale ;

72 échantillons provenant de la bouche d'individus atteints d'érysipèle de la face, de scarlatine, de rougeole, de variole, de fièvre typhoïde, d'angines diphtériques et non diphtériques, etc.

6 échantillons retirés de la rate à l'autopsie de varioleux.
7 — — de la sérosité érysipélateuse.
11 — — des viscères de femmes atteintes d'infection puerpérale.
10 — — de lésions suppuratives.
1 échantillon provenant du duodénum.
1 — — d'un cas de mammite contagieuse.

Pour les streptocoques isolés dans la scarlatine, les caractères (longueur des chaînettes, coagulation du lait, d'Espine et Marignac), disposition des grains en amas (Kurth), sur lesquels ces auteurs étayent la spécificité du microbe, sont loin d'être constants, et nous avons observé tantôt des streptocoques à longues chaî-

nettes, tantôt des échantillons à courtes chaînettes ; quant à la coagulation du lait, c'est là un caractère banal qui appartient à beaucoup d'autres variétés de streptocoque.

Le prétendu variolocoque n'a pas plus de spécificité. Dans 11 cas mortels de variole, nous avons isolé le streptocoque des viscères, à l'autopsie, et ce streptocoque avait absolument les mêmes caractères que le streptocoque de l'érysipèle : il ne se distinguait que sur un point : son extraordinaire virulence pour le lapin.

Le streptocoque de la bouche normale ne nous semble pas plus devoir être différencié du streptocoque de l'érysipèle ou du phlegmon.

De notre enquête, il résulte que les caractères considérés comme l'apanage du streptocoque salivaire (colonies blanchâtres sur pomme de terre (Marot), brièveté des chaînettes, persistance du trouble du bouillon de culture (Lingelsheim), non coagulation du lait (d'Espine et Marignac), aspect bleuté des colonies sur gélose (Veillon), n'appartiennent pas en propre au streptocoque salivaire. Nous n'avons qu'exceptionnellement observé les colonies blanchâtres sur pomme de terre et celles-ci ont d'autre part été observées par M. Bourges et par M. Lemoine avec un streptocoque d'érysipèle et un streptocoque pyogène ; la plupart de nos streptocoques salivaires se disposaient en longues chaînettes et ne troublaient pas le bouillon.

On observe d'ailleurs des variations extrêmes dans la longueur des chaînettes, dans les aspects sur bouillon ou sur gélose, avec des échantillons provenant de la même origine, une plaque d'érysipèle par exemple, ou bien dans les cultures successives d'un même échantillon.

La plupart des caractères proposés sont donc, en raison de leur instabilité même, des guides infidèles ; de structure élémentaire, les bactéries subissent à un très haut degré l'influence du milieu ambiant et se présentent sous des aspects différents, selon le mode d'ensemencement, selon l'activité de leur développement, selon la qualité du milieu de culture.

Nécessité d'une révision des angines dites à streptocoque.

Le fait que le streptocoque se retrouve toujours à la surface ou dans la profondeur de l'amygdale saine ou malade, nous montre que la présence de ce microbe sur les tubes de culture ne peut guère aider au diagnostic des angines; d'autre part, si les streptocoques isolés de la bouche des angineux ont quelquefois une certaine virulence, leur action pathogène n'est pas assez constante pour permettre d'établir rapidement, en vue du diagnostic clinique, leur distinction avec les streptocoques de la bouche normale. Ajoutons que des recherches récentes ont montré également à différents expérimentateurs, la fréquence des staphylocoques et du colibacille dans la bouche normale et que nous-même avons, avec M. Griffon, montré la présence constante du pneumocoque dans la salive.

La bactériologie, qui nous a rendu le plus précieux des services, en nous permettant le diagnostic rapide et certain de l'angine diphtérique, ne nous autorise pas, à l'heure actuelle, à nous baser sur la présence de streptocoques dans les cultures pour distinguer nosographiquement les angines aiguës. En prenant cette base de classification, on risquerait de ne plus distinguer que deux variétés d'angines aiguës, les diphtériques et les non diphtériques, et cette classification serait par trop simpliste. Il faut se souvenir que les infections d'une cavité ouverte, constamment peuplée de germes, comme la bouche, sont plus difficiles à classer que les infections d'une cavité close, normalement aseptique, comme la plèvre, par exemple.

Les angines aiguës, érythémateuses ou pseudo-membraneuses, dans lesquelles on retrouve le streptocoque, ne sont donc pas suffisamment classées par la bactériologie. Sans nier le rôle que ce microbe doit souvent jouer dans leur genèse et, tout en reconnaissant son rôle capital dans leurs complications, nous avons voulu seulement montrer qu'à l'heure présente, les angines aiguës non diphtériques, doivent continuer à être classées d'après leur étiologie générale, leur aspect local et leur évolution clinique.

Infections expérimentales à streptocoque.
Endocardite végétante.

Au cour de nos expériences sur le streptocoque, nous avons observé, avec M. Widal, un cas d'endocardite végétante, à la suite d'une inoculation sous-cutanée de streptocoque sans traumatisme valvulaire.

L'animal avait présenté un érysipèle dont il était convalescent depuis quelques jours, lorsque survinrent les symptômes d'endocardite. Ceux-ci étaient dus à la présence sur la mitrale d'une végétation en chou-fleur grosse comme un pois et contenant des streptocoques.

L'intérêt de cette observation vient de ce qu'il réalise chez l'animal, avec une précision rare en expérimentation, l'image fidèle d'une maladie humaine. L'endocardite était apparue en effet comme le second temps de l'infection, comme évolue le plus souvent l'endocardite végétante de l'homme.

Le streptocoque en cause était un streptocoque isolé de la salive normale, dont nous avions exalté la virulence par association avec le colibacille.

Myélites infectieuses expérimentales à streptocoque.

Sur 116 lapins inoculés avec des streptocoques provenant des sources les plus diverses et doués des virulences les plus variées, et gardés longtemps en observation, nous avons observé sept fois des paralysies.

Les symptômes médullaires ont apparu en général brusquement de sept jours à deux mois après l'inoculation.

Dans quatre cas, les troubles moteurs ont revêtu l'allure d'une paraplégie flasque du train postérieur, à évolution rapide, incontinence des matières, troubles respiratoires; dans deux autres, il y avait des contractures généralisées aux quatre membres et à la tête; dans un cas, les contractures étaient localisées à un seul côté du corps, qui était courbé en arc de cercle.

Les lésions médullaires étudiées sur quatre moelles étaient surtout de nature dégénérative, nullement commandées par des lésions méningées ou par les altérations vasculaires ; essentiellement diffuses, elles portaient à la fois sur la substance grise et sur les cordons blancs.

Dans l'axe gris, les grandes cellules multipolaires présentaient des lésions dégénératives variées, dégénérescence granuleuse, vacuolaire, vitreuse, atrophique ; les capillaires étaient très dilatés, les hémorrhagies abondantes.

Dans les cordons blancs, les tubes étaient pris isolément, la myéline désintégrée et le cylindre-axe tantôt hypertrophié, déformé, bossué, tantôt disparu.

Dans un seul cas, il y avait prédominance des lésions dans les cordons postérieurs et ébauche de systématisation.

Nous n'avons pu retrouver le streptocoque dans la moelle, ni par la culture, ni par la coloration des coupes. Tout porte donc à croire que ces lésions de myélite parenchymateuse diffuse dégénérative résultent de l'imprégnation des centres nerveux par les substances toxiques d'origine microbienne.

Origine streptococcique de l'ecthyma

L'ecthyma, considéré par les auteurs classiques comme dû au staphylocoque, semhle relever du streptocoque ; c'est du moins ce qui ressort des recherches que nous avons entreprises avec M. Thibierge : dans six cas le streptocoque était présent, soit à l'état de pureté, soit associé au staphylocoque.

Cette notion a été depuis confirmée par MM. Balzer et Griffon et par M. Sabouraud

———————

II. — ÉTUDES SUR LES INFECTIONS A PNEUMOCOQUE.

Milieu de diagnostic et milieu de conservation du pneumocoque. (En collab. avec M. Griffon.) *Soc. de biologie*, 12 mai 1898.

Milieux de culture du pneumocoque : milieu de diagnostic, milieu de conservation. (En collab. avec M. Griffon.) *Presse médicale*, 20 août 1899.

Recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums. (En collab. avec M. Griffon.) *Soc. de biologie*, 19 février 1898.

Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoque. (En collab. avec M. Griffon.) *Soc. de biolog.*, 5 juin 1897, et in *Presse médicale*, 17 juillet 1897, p. 25, et in thèse Griffon.

Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque par la culture dans les sérums. (En collab. avec M. Griffon). *Soc. méd. des hôpit.*, 9 déc. 1898.

Ulcérations gastriques au cours de la septicémie pneumococcique chez le cobaye. (En collab. avec M. Griffon.) *Soc. anat.*, mai 1899 p. 409.

Tumeurs caséeuses développées dans le péritoine des lapins au cours des vaccinations par les pneumocoques vivants. (En collab. avec M. Griffon.) *Soc. anat.*, janvier 1898.

Étude expérimentale des arthrites à pneumocoques. (En collab avec M. Griffon) *Arch. de méd. expérim. et d'anat. path.*, novembre 1899, p. 705.

Arthrites expérimentales à pneumocoques, par infection générale et sans traumatisme articulaire. (En collab. avec M. Griffon.) *Soc. de biologie*, 22 juillet 1899.

Milieux de culture du pneumocoque.

On sait combien sont grêles et éphémères les cultures du pneumocoque sur les milieux usuels de laboratoire (bouillon, gélose).

Voulant reprendre l'étude expérimentale du pneumocoque, nous avons dû, M. Griffon et moi, comme étude préparatoire, améliorer la technique de la culture de ce microbe et rechercher les

milieux les plus favorables à son développement et à sa conservation.

Le milieu de culture idéal pour le pneumocoque serait un milieu où ce microbe pourrait se développer abondamment, avec ses caractères morphologiques typiques, et où, d'autre part, il resterait longtemps vivant et virulent. Or, ce milieu n'existe pas, car, dans le sérum de lapin, milieu préconisé par M. Mosny, la vitalité du pneumocoque est courte, comme nous l'ont montré nos recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les sérums de l'homme et des animaux ; d'un autre côté, dans le sang défibriné conseillé par MM. Gilbert et Fournier, si la vitalité et la virulence du pneumocoque persistent longtemps, le microbe ne se développe pas avec des caractères qui permettent de le distinguer aisément dans les cas de diagnostic difficile.

Force est donc d'avoir à sa disposition deux milieux différents dont l'usage combiné répondra aux exigences de la pratique, l'un servant de milieu d'isolement et de diagnostic, qui soit au pneumocoque ce qu'est le sérum de bœuf gélifié pour le bacille de la diphtérie ; l'autre servant de milieu de conservation.

Le *milieu de diagnostic* est le sérum non coagulé de lapin : ce sérum ne remplit réellement ce but qu'à la condition que l'animal fournisseur de sérum soit un *lapin très jeune*.

Dans ces conditions, la richesse de développement du pneumocoque et la netteté de ses caractères morphologiques (diplocoque nettement encapsulé) permettent de dépister le pneumocoque dans des exsudats où, par toute autre technique, il aurait passé inaperçu.

Le *milieu de conservation* que nous avons proposé est le *sang dilué* de chien ou de lapin ; c'est-à-dire du sang qu'on a rendu incoagulable (soit en le défibrinant comme l'ont fait MM. Gilbert et Fournier, soit en injectant de la protéose dans les veines du chien) et qu'on a, pour éviter sa dessiccation, additionné de sérosité d'ascite. Le pneumocoque, ensemencé dans ce milieu, conserve sa virulence et sa vitalité pendant plus d'une année.

Recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums.

Le sérum de l'homme et des animaux présente, comme nous l'avons vu avec M. Griffon, au point de vue de la culture, de la

vitalité et de la virulence du pneumocoque qu'on y ensemence, des différences profondes, suivant qu'il s'agit d'espèce sensible ou réfractaire à ce microbe.

Dans le sérum des animaux sensibles, le développement est très abondant, la vitalité courte, la virulence faible.

Dans le sérum des animaux réfractaires, le développement est peu abondant, mais la vitalité est beaucoup plus longue ; cette vitalité est d'ailleurs en rapport proportionnel avec le degré de virulence du microbe ensemencé.

L'âge des animaux modifie singulièrement leurs conditions de réceptivité vis-à-vis du pneumocoque : les individus jeunes des espèces animales réputées réfractaires au pneumocoque, sont en réalité très sensibes à ce microbe ; les individus âgés des espèces sensibles, tels que le lapin, sont très résistants.

Cette influence de l'âge des animaux s'observe encore lorsqu'on cultive le pneumocoque dans leur sérum : les individus des espèces animales réfractaires ont un sérum dans lequel le pneumocoque se comporte comme dans celui des animaux sensibles, et, inversement, les individus âgés des espèces sensibles ont un sérum comparable à celui des animaux réfractaires.

Présence conetante du pneumocoque à la surface de l'amygdale.

Les recherches de M. Netter avaient établi que l'inoculation de la salive de 20 p. 100 des individus non pneumoniques, détermine une septicémie pneumococcique expérimentale. La fréquence du pneumocoque dans la bouche est encore plus grande s'il s'agit d'anciens pneumoniques, et M. Netter a trouvé, dans ces conditions, la salive virulente quatre fois sur cinq inoculations.

En substituant, à la pratique de l'inoculation massive de salive, la méthode de la culture du mucus amygdalien dans le milieu électif du pneumocoque, dans le sérum de lapin jeune, nous avons pu déceler, M. Griffon et moi, la présence du pneumocoque à la surface de l'amygdale, dans tous les cas où nous l'avons recherché : soit chez 40 personnes saines ou atteintes de maladies diverses non pneumococciques.

Ce fait de la présence constante du pneumocoque et d'un pneu-

mocoque analogue à celui de la pneumonie, dans la cavité bucco-pharyngée, rapproché de la présence constante dans la cavité pharyngée d'un streptocoque analogue à celui de l'érysipèle ou du phlegmon, rend encore plus rigoureuse la notion de l'origine saprophytique de la plupart des infections primitives ou des infections secondaires banales de l'homme.

Recherches sur la réaction agglutinante dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques.

Si la plupart des affections à pneumocoques sont faciles à diagnostiquer par les seules ressources de l'examen clinique, il est des cas, méningites, bronchopneumonies, endocardites, arthrites, etc., où le diagnostic reste souvent en suspens. Il était donc naturel de rechercher si la méthode du sérodiagnostic de Widal pouvait être appliquée aux infections à pneumocoques, et servir au diagnostic dans les cas difficiles.

Une première série de recherches, entreprises avec M. Widal, nous ayant montré que le pouvoir agglutinatif n'atteint pas, dans le sérum des malades infectés par le pneumocoque, un degré suffisant pour qu'on puisse le déceler dans le sérum dilué par addition de bouillon, selon la technique usitée pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, nous dûmes, M. Griffon et moi, chercher un nouveau procédé de technique ; conduits par nos recherches antérieures sur le mode de développement du pneumocoque dans les divers sérums normaux et pathologiques, nous nous sommes arrêtés à la technique de la culture directe du pneumocoque dans le sérum non dilué.

Grâce à cette technique, nous avons pu montrer que le pneumocoque était agglutiné non seulement par le sérum des animaux vaccinés ou infectés, mais encore que la réaction agglutinante existait, dans le sérum, dans toutes les infections humaines à pneumocoques : pneumonie lobaire primitive, pneumonie secondaire, bronchopneumonie, pleurésie, endocardite infectieuse, arthrite, etc.

Dans la pneumonie lobaire aigue primitive, dont nous avons étudié 39 cas, la réaction agglutinante apparaît en général le sixième

jour et n'atteint son degré maximum qu'à la fin de la période fébrile, souvent le jour même de la défervescence.

La réaction diminue ensuite au bout d'une à deux semaines ; elle peut persister cependant cinq semaines et davantage.

Dans les pneumonies secondaires à la grippe, à la fièvre typhoïde, dont nous avons étudié 6 cas, le pouvoir agglutinatif est en général très intense ; en cas de pneumonie secondaire à la fièvre typhoïde, on constate à la fois la réaction de Widal et la réaction agglutinante pneumococcique.

Dans la pneumonie, la séroréaction nous paraît marcher de pair avec la défense de l'organisme ; très marquée dans les formes bénignes, elle manquait dans les 6 cas d'infections pneumococciques généralisées mortelles que nous avons étudiés.

Bien que la séroréaction nous ait plusieurs fois permis de diagnostiquer une affection à pneumocoques, dont le diagnostic clinique était impossible, et, même, dans certains cas, de dépister une affection à pneumocoques absolument latente (telle qu'une pleurésie purulente chez un cardiaque), en raison même de la délicatesse de la technique, la réaction agglutinante pneumococcique est surtout une réaction de laboratoire et n'a pas l'intérêt pratique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

L'étude de la séroréaction agglutinante pneumococcique nous a, par contre, amenés à la mise en évidence de faits qui éclairent singulièrement l'histoire des affections à pneumocoque.

Elle nous a permis tout d'abord de déceler le rôle du pneumocoque dans des affections dont la nature pneumococcique, à peine soupçonnée, n'avait jamais été établie.

Chez 9 malades atteints d'angines aiguës non diphtériques ; dans 4 cas de grippe, dans 3 cas de granulie, dans 2 cas de purpura, nous avons constaté la propriété agglutinante du sérum, fait qui cadre bien avec la notion de la présence constante du pneumocoque dans la cavité bucco-pharygée et avec celle du rôle de ce microbe comme agent d'infection associée ou secondaire dans ces diverses maladies.

Elle nous a fait pénétrer enfin dans le mécanisme intime des affections pneumococciques : si la pneumonie résulte quelquefois de la contagion d'un autre cas de pneumonie, on sait bien

aujourd'hui que, dans le plus grand nombre des cas, elle est une affection autochtone, résultant de la migration descendante, dans le poumon, du pneumocoque salivaire que chacun de nous héberge en son économie. Or, dans les affections à pneumocoques, le sérum du malade agglutine toujours davantage le pneumocoque qui se trouve dans la bouche du pneumonique que tout autre échantillon de pneumocoque. Dans quelques cas même, ce sérum n'agglutine que ce pneumocoque salivaire, celui qui a déterminé la maladie.

Cette notion de la pluralité des échantillons pneumococciques décelés par l'agglutination et, d'autre part, ce fait que le sérum des malades agglutine toujours davantage l'échantillon même de pneumocoque qui a déterminé la maladie, nous montrent que la réaction agglutinante n'a pas pour le diagnostic des espèces microbiennes saprophytiques (telles que le pneumocoque) la haute valeur qu'elle possède pour le diagnostic d'espèces étrangères à l'homme, telles que le bacille d'Eberth, et, déjà à un degré moindre, le choléra.

La réaction agglutinante nous apparaît, pour les espèces saprophytiques, comme un réactif trop délicat qui distingue entre elles, non des espèces microbiennes, non pas même des races, mais pour ainsi dire des échantillons microbiens.

Chaque échantillon acquiert, en effet, du fait de son séjour dans l'être qui l'héberge, une sorte d'individualité ; comme l'organisme humain sur lequel il vit, et dont il fait pour ainsi dire partie, il a des attributs particuliers.

Cette individualité ne se décèle souvent ni par des caractères de morphologie ou de culture distincts, ni par un pouvoir pathogène spécial ; le pneumocoque, quelle que soit sa source, donne toujours l'alvéolite fibrineuse de la pneumonie ; mais cette individualité se traduit dans les réactions humorales, par des différences dans la séroréaction agglutinante par exemple, et, peut-être aussi, par des réactions vaccinales distinctes.

On comprend tout l'intérêt de cette notion au point de vue des tentatives de sérothérapie antipneumococcique : elle nous conduit à rechercher si le sérum des animaux vaccinés a des propriétés thérapeutiques vis-à-vis de tous les échantillons de pneumocoque,

ou si, comme pour le streptocoque, le sérum n'acquiert pas seulement des propriétés thérapeutiques vis-à-vis de l'échantillon qui a servi à la vaccination (expériences en cours).

Pneumopathie à microbe différent, mais voisin du pneumocoque. (En collab. avec M. Ravaut.) *Soc. anat.*, décembre 1897, p. 888. — **Étude bactériologique.** (En collab. avec M. Griffon.) *Presse médicale*, juillet 1897 p. 25.

A l'autopsie d'un malade qui avait présenté une pneumonie d'allures anormales, nous avons trouvé des lésions différentes de l'hépatisation pneumonique ordinaire : une sorte d'état nécrotique du poumon, avec, en certains points, un ramollissement du parenchyme, lequel s'effondrait comme dans le processus de gangrène, mais sans fétidité du tissu ; de place en place, de gros blocs hémorrhagiques, et d'autre part une anémie intense du parenchyme qui déterminait une coloration blanchâtre toute spéciale; enfin, à la surface, des lésions très accentuées de lymphangite sous-pleurale. L'analyse bactériologique des exsudats pulmonaires a décelé un microbe différant par bien des caractères du pneumocoque de la pneumonie franche. C'est un diplocoque à grains non lancéolés, mais au contraire plus larges que longs, presque toujours en assez longues chaînettes, dont les grains sont parfois de volumes différents. Il est toujours entouré d'une capsule remarquable par son énorme volume. Dans les cultures, ce microbe conserve ces caractères morphologiques spéciaux; il s'y comporte sensiblement comme le pneumocoque vulgaire, et paraît cependant d'une plus grande vitalité. Inoculé aux animaux, il a mis trois jours à tuer la souris (inoculation sous-cutanée), tandis qu'il a fait périr le cobaye en vingt-quatre heures (inoculation intra-péritonéale) avec des lésions de péritonite spéciale : la cavité abdominale était remplie par un exsudat opaque, blanchâtre, visqueux, agglutinant entre eux les différents viscères, recouvrant les anses intestinales d'un véritable enduit glaireux qui, au microscope, fourmillait de chaînettes avec énormes capsules. Chez le lapin, on reproduisait ces lésions par une infection lente, de quelques jours ; la viscosité de l'exsudat diminuait au fur et à mesure

que la virulence du microbe augmentait par les passages successifs à travers l'organisme des animaux. Nous avons ainsi inoculé vingt-cinq lapins et dix cobayes, et le microbe est demeuré, après ces différents passages, aussi distinct qu'auparavant du pneumocoque de la pneumonie franche.

Cultivé dans le sérum de lapin vacciné contre le pneumocoque commun, ou de lapin fortement infecté par ce même pneumocoque, ce microbe n'y a pas été agglutiné. Il a troublé le milieu, y a poussé en diplocoques bien encapsulés, comme il eût fait dans le sérum de lapin normal.

Ensemencé par contre dans le sérum du malade à l'autopsie duquel il avait été isolé, il a présenté avec une grande netteté la réaction agglutinative.

Il s'agissait donc d'un microbe particulier, distinct du pneumocoque commun des infections pneumococciques, se rapprochant d'autre part du streptocoque.

Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque par la culture dans les sérums.

L'un des agents pathogènes de la méningite cérébro-spinale, variété de méningocoque qui semble pouvoir être identifié avec le *streptococcus meningitidis* décrit par Bonome, présente avec le pneumocoque de telles ressemblances morphologiques que certains auteurs n'hésitent pas à le ranger dans le groupe des pneumocoques.

Pour élucider ce problème des rapports du méningocoque de Bonome et du pneumocoque, il était indiqué de faire subir au méningocoque l'épreuve de la culture dans le *milieu de diagnostic* du pneumocoque, le sérum de lapin.

Or, dans les deux cas que nous avons étudiés, avec M. Griffon, le microbe de la méningite cérébro-spinale se comportait, vis-à-vis du sérum, d'une manière toute différente du pneumocoque ; il y poussait en chaînettes ou en amas, et non en diplocoques.

D'autre part, comme nous l'avons vu avec M. Chantemesse et avec M. Griffon, il poussait à la surface de la gélatine.

Lésions expérimentales à pneumocoques.

Les lésions observées chez le lapin, à la suite de l'inoculation du pneumocoque, varient avec le degré de virulence du microbe ; les lésions sont de nature fibrineuse, ou purulente lorsque la pneumococcie est atténuée. C'est ainsi que nous avons observé, à plusieurs reprises, des *arthrites* suppurées et, lorsque l'inoculation était faite dans le péritoine, de grosses *tumeurs fibrineuses à centre caséeux.*

Lorsque le pneumocoque est au contraire très virulent, les lésions affectent plutôt le type hémorrhagique, et l'on voit souvent, à la surface du gros intestin, des capsules surrénales, du rein, des poumons, de grosses pétéchies. Celles-ci peuvent s'observer au niveau de la peau et donner lieu à un véritable *purpura*.

Dans deux cas ces hémorrhagies siégeaient dans la sous-muqueuse de l'estomac et avaient été la cause *d'ulcérations gastriques.*

III. — RECHERCHES SUR LA TUBERCULOSE

Culture du bacille tuberculeux sur la pomme de terre emprisonnée dans la gélose glycérinée, et sur le sang gélosé. (En collab. avec M. GRIFFON.) *Soc. de Biologie*, 4 février 1899.

Culture du bacille de la tuberculose sur le sang gélosé. (En collab. avec M. GRIFFON.) *Congrès pour la lutte contre la tuberculose*. Berlin, 24-27 mai 1899.

Constatation du bacille tuberculeux dans l'épanchement sérofibrineux de la pleurésie franche, par la culture directe du liquide sur le « sang gélosé ». (En collab. avec M. GRIFFON.) *Soc. méd. des hôp.*, 24 mars 1899.

Culture, sur sang gélosé, du liquide recueilli par ponction lombaire dans la méningite tuberculeuse. (En collab. avec M. GRIFFON. *Soc. de Biologie*, 24 juin 1899.

Milieux de culture du bacille tuberculeux (sang gélosé).

Instruits, par nos recherches antérieures sur les milieux de culture du pneumocoque, de l'intérêt qu'il y a à apporter aux microbes pathogènes de l'homme des milieux qui se rapprochent d'aussi près que possible de ceux qu'ils trouvent dans l'organisme des êtres vivants, nous avons tenté, M. Griffon et moi, de cultiver le bacille de la tuberculose sur le sang même, non modifié, des animaux de laboratoire.

En recevant aseptiquement du sang de lapin dans de la gélose fondue et en la laissant refroidir, on emprisonne dans la gelée le sang aussi peu modifié que possible.

Sur ce milieu, le bacille tuberculeux se développe très abondamment en deux à quatre semaines, et l'on peut obtenir des cultures premières de bacilles, en partant de produits tuberculeux prélevés directement chez l'homme (pus d'abcès froid, de testicule tuberculeux).

Dans trois cas même, nous avons obtenu des cultures positives en ensemençant des liquides dont la nature tuberculeuse n'avait pu être démontrée jusqu'alors que par l'inoculation au cobaye.

Chez deux malades, du service de M. Chauffard, porteurs de pleurésie franche, le liquide pleural ensemencé nous a donné, au bout de vingt-huit jours, des colonies tuberculeuses; or, dans un de ces cas, l'inoculation au cobaye était restée sans résultat, tant les bacilles de Koch étaient peu nombreux.

Dans un cas de méningite tuberculeuse du service de M. le professeur Dieulafoy, du liquide citrin, recueilli par ponction lombaire ensemencé sur le sang gélosé, a donné, au bout de quatre semaines, de nombreuses colonies tuberculeuses.

A défaut de sang gélosé on pourra utiliser, avec avantage, des fragments de pomme de terre emprisonnés dans de la gélose glycérinée.

Le sang gelosé permet en outre de cultiver très abondamment le bacille de Pfeiffer et le gonocoque; à sa surface le pneumocoque reste très longtemps vivant. C'est le milieu de laboratoire qui convient à la plupart des microbes pathogènes qui ne se developpent pas sur les milieux usuels.

Action comparée des poisons tuberculeux (toxicité, action sur la température). (En collaboration avec M. A. Gouget.) *Bull. Soc. de Biol.*, 10 juin 1899.

Une série d'expériences sur 86 cobayes nous a donné les résultats suivants :

1° A dose mortelle, la tuberculine ancienne de Koch, comme la toxalbumine (culture filtrée et non chauffée), tue les cobayes, sains ou tuberculeux, dans l'hypothermie progressive.

2° A dose non mortelle, la toxalbumine a, dans certains cas, non seulement sur le cobaye sain, mais aussi sur le cobaye tuberculeux, une action hypothermisante que ne paraît jamais posséder la tuberculine et qui disparaît, en effet, sous l'action d'une température de 100°.

3° Le résultat est d'autant plus notable que l'extrait de bouillon glycériné ou l'eau glycérinée, s'ils produisent assez souvent de

l'hypothermie chez le cobaye sain, donnent, au contraire, constamment de l'hyperthermie chez le cobaye tuberculeux.

4° La toxalbumine est plus toxique que la tuberculine pour le cobaye sain (16,6 p. 100 de mortalité, au lieu de 12,5 p. 100), et surtout pour le cobaye tuberculeux (55 p. 100 au lieu de 24 p. 100).

Tuberculose expérimentale du cerveau : forme actinomycosique du bacille. (En collaboration avec M. le professeur Cornil et M. Griffon.) *Soc. anat.*, février 1898.

En injectant, dans la substance cérébrale, à travers la dure-mère du lapin, des cultures de bacilles tuberbuleux atténués, nous avons pu vérifier l'assertion de MM. Babès et Levaditi, que le bacille tuberculeux se dispose en touffe rayonnante, avec des crosses périphériques, à la manière du parasite de l'actinomycose.

Dans cette forme actinomycosique, bacille et crosses se coloraient exclusivement par la méthode de Ziehl, et nous n'avons pas pu déceler, par les procédés indiqués par M. Babès, une enveloppe des crosses se colorant autrement que les bacilles.

Cirrhose tuberculeuse expérimentale ; généralisation du processus sclérogène. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Soc. de Biologie*, 29 décembre 1894.

La cirrhose tuberculeuse expérimentale n'a été produite qu'exceptionnellement chez le cobaye par inoculation de produits tuberculeux humains, puisque l'on n'en connaissait qu'une observation publiée par MM. Hanot et Gilbert en 1890. L'intérêt de notre cas était dans la netteté de la lésion produite, véritable foie de cirrhose ; dans la généralisation du processus scléreux à la rate et aux reins et, surtout, dans la nature de la graine : la tuberculose expérimentale ayant été obtenue par injection, dans le péritoine d'un cobaye, de quelques gouttes de pus provenant d'un abcès froid osseux, développé chez une vieille femme de 76 ans et présentant un degré de virulence extrêmement atténué.

Tuberculose ganglionnaire pseudo-lymphadénique (lymphome tuberculeux). (En collaboration avec M. le professeur Berger). *Bull. Acad. de Médecine*, 25 juillet 1899.

L'étude histologique, les examens bactériologiques, l'inoculation aux animaux permettent de séparer du lymphadénome proprement dit tout un groupe de lésions ganglionnaires d'origine tuberculeuse.

Cette forme de tuberculose dont nous rapportons trois observations est caractérisée par des tumeurs circonscrites, dures, mobiles, indolentes, ne se ramollissant et ne suppurant jamais, ayant, en un mot, l'aspect extérieur du lymphadénome.

L'examen histologique décèle, dans ce tissu d'apparence lymphadénique, d'innombrables follicules tuberculeux, le plus souvent enserrés par du tissu conjonctif adulte.

Ces formes constituent des formes de tuberculose atténuées. Nous n'avons jamais pu y colorer de bacille tuberculeux et, dans un cas même, l'inoculation de fragments de la tumeur au cobaye n'a pas déterminé chez cet animal l'éclosion d'une tuberculose expérimentale.

Contribution à l'étude de la tachycardie symptomatique de la tuberculose. Tachycardie avec asystolie : essai de pathogénie. *Revue de médecine*, 10 janvier 1894.

La compression du pneumogastrique par les ganglions tuberculeux, qui est une des causes de la tachycardie des tuberculeux, peut déterminer une véritable asystolie. Nous en rapportons un exemple observé dans le service de notre maître, M. Faisans.

La compression du pneumogastrique n'est, d'ailleurs, pas la seule cause de la tachycardie des tuberculeux, et il faut faire entrer en ligne de compte, outre l'étendue des lésions pulmonaires, l'action vaso-dilatatrice des toxines tuberculeuses.

De la tachycardie symptomatique dans le cours de la tuberculose. *Bull. Soc. de Biol.*, 11 mars 1893.

Le cœur chez les tuberculeux. Revue générale : *Annales de médecine*, 1893.

IV. — SYSTÈME LYMPHATIQUE (GANGLIONS, RATE, LEUCOCYTES).

Anatomie et physiologie des ganglions lymphatiques. (En collab. avec M. Labbé.) *Bull. Soc. anat.*, 27 mai 1898, et *Presse médicale*, 15 fév. 1899.

Infections ganglionnaires expérimentales (charhon, staphylocoque). (En collab. avec M. Labbé.) *Bull. Soc. de Biologie*, 26 mars 1898.

Effets comparés de l'action sur les ganglions du bacille et de la toxine diphtérique. (En collab. avec M. Labbé), *ibid.*, 7 mai.

Étude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. (En collab. avec M. Labbé.) *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, n° 3, mai 1898. — Article « Maladies du système lymphatique » du *Traité de méd. et de thérapeutique*, de Brouardel et Gilbert.

Réaction des ganglions lymphatiques au voisinage des cancers. (En collab. avec M. Labbé) *Soc. anat.*, avril 1899

Lymphadénie ganglionnaire métatypique. (En coll. avec M. Griffon.) *Bull. Soc. anat.*, juin 1899.

Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. (En collab. avec M. Clerc). *Ibid.*

Leucémie aiguë. (En collab. avec Clerc.) *Bull. Soc. anat.*, juillet 1899.

Essai sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire. (En collab. avec M. Labbé.) *Congrès de Lille*, 1899, et mémoire présenté pour le prix Daudet.

Anatomie et physiologie des ganglions lymphatiques.

Laissant de côté l'étude du tissu réticulé bien connu depuis les recherches de Ranvier et Renaut, nous nous sommes attaché à l'étude cytologique du ganglion lymphatique, et nous avons cherché à préciser la nature et la distribution des diverses variétés de cellules lymphatiques confondues jusque-là par les

auteurs classiques français sous le terme général de globules blancs.

Nous avons d'abord établi que le leucocyte polynucléaire, qui forme la majorité des leucocytes du sang, est toujours absent, à l'état normal, de la lymphe circulante et des diverses régions constitutives du ganglion. A l'état pathologique, cette variété ne se forme jamais dans le ganglion et son apparition dans l'organe est le résultat de l'apport des lymphatiques et des capillaires sanguins.

Le lymphocyte, le petit leucocyte mononucléaire sont les véritables cellules de la lymphe ; notons aussi quelques Mastzellen et des cellules éosinophiles.

L'étude de la répartition de ces diverses cellules nous a conduit à remanier la topographie classique du ganglion lymphatique.

La région corticale qui, d'après les classiques, est constituée par un amas arrondi de cellules lymphatiques entouré par les sinus lymphatiques, est, en réalité, plus complexe.

Elle est essentiellement constituée par une nappe de tissu réticulé, disposée sans orientation précise, du sein de laquelle émergent des masses arrondies ou ovoïdes, les follicules proprement dits. Ceux-ci sont constitués tantôt exclusivement par des lymphocytes, tantôt par des rangées concentriques de lymphocytes formant une couronne autour d'un centre clair : le centre germinatif. Ce centre, déjà décrit par Flemming, est formé de leucocytes mononucléaires en karyokinèse. C'est le centre de formation des lymphocytes.

Étude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales.

L'étude d'un organe tel que le ganglion comporte surtout, *anatomo-pathologiquement*, des recherches de physiologie pathologique. Seule, en effet, l'expérimentation va nous permettre de surprendre le ganglion en pleine activité, aux différents stades de l'évolution du processus infectieux.

Action des microbes sur les ganglions. — En sacrifiant, heure par heure, jour par jour, une série d'animaux inoculés avec

une même dose de culture de staphylocoque doré, nous avons pu, M. Labbé et moi, reconstituer complètement toutes les étapes de l'infection ganglionnaire.

L'inoculation sous la peau du cobaye d'une dose non mortelle de staphylocoque détermine rapidement une tuméfaction des ganglions de la région. Cette tuméfaction est due à une congestion assez vive de l'organe et à l'apparition, dans le tissu du ganglion qui en est normalement dépourvu, de *leucocytes polynucléaires*. Ces leucocytes arrivent au ganglion par deux voies : 1° par les lymphatiques afférents qui les ont puisés dans les origines lymphatiques du tissu conjonctif, où ils ont été apportés à la suite de la diapédèse active qui accompagne toute infection localisée ; 2° par la voie sanguine, c'est-à-dire par les nombreux capillaires du ganglion.

Les bactéries qui ont échappé à l'action phagocytaire au point d'inoculation, et qui ont été entraînées par la lymphe jusqu'au ganglion, trouvent donc au niveau de celui-ci un grand nombre de leucocytes polynucléaires, c'est-à-dire des phagocytes en pleine activité. Ces leucocytes, répandus dans les voies lymphatiques et aussi dans les cordons folliculaires, protègent activement le ganglion contre l'infection, si bien qu'il est impossible de retrouver des staphylocoques sur les coupes de l'organe, malgré l'apport incessant de germes par les lymphatiques afférents.

Les leucocytes apportés par la lymphe, ou diapédésés au niveau des capillaires, ne sont pas les seuls agents de protection : par ses voies lymphatiques, le ganglion n'est en quelque sorte que la continuation du tissu conjonctif, et, de même qu'à ce niveau les cellules fixes sont entrées en jeu, comme l'a montré M. Renaut dans l'érysipèle pour former des macrophages, de même, dans le ganglion, comme l'avait déjà bien vu M. Cornil dans les adénites aiguës, comme nous l'avons vu dans l'infection staphylococcique, le réticulum des voies lymphatiques réagit activement ; les cellules se gonflent, desquament et forment ainsi de grands macrophages qui vont concourir avec les leucocytes polynucléaires à la police de la circulation lymphatique.

Grâce à cette défense effective opposée par les cellules des voies lymphatiques et par les leucocytes diapédésés, la partie active du

ganglion, la région leucocytopoiétique, le système folliculaire va pouvoir continuer son rôle : pendant toute la durée de l'infection, la karyokinèse et la multiplication des lymphocytes persistent dans le follicule; au maximum de l'infection, elles diminuent momentanément, mais elles reprennent toute leur activité si l'animal guérit.

Action des toxines sur les ganglions. — L'action protectrice du ganglion ne s'exerce pas seulement vis-à-vis des microbes, mais encore vis-à-vis des toxines microbiennes.

Les recherches que nous avons entreprises avec M. Labbé, au sujet de l'action des toxines sur le ganglion, nous montrent bien le rôle antitoxique des globules blancs.

L'inoculation de toxine staphylococcique sous la peau du cobaye produit, dans le territoire ganglionnaire correspondant, des phénomènes comparables à ceux que produit l'inoculation directe du microbe : réaction du réticulum, apport de leucocytes polynucléaires par les voies sanguine et lymphatique, conservation de l'activité karyokinétique.

La toxine employée est-elle plus brutale, comme l'est pour le cobaye la toxine diphtérique, la réaction ganglionnaire fait complètement défaut et l'on ne voit pas apparaître de leucocytes polynucléaires dans le ganglion ; au contraire, les lésions nécrotiques sont très précoces et très intenses.

Cette lésion nécrotique ne se constate pas seulement au niveau des ganglions voisins du point d'inoculation ; elle est aussi marquée et de même nature dans les ganglions éloignés du point d'inoculation. Cette action foudroyante de la toxine peut être annihilée si l'on augmente artificiellement la résistance de l'animal à l'égard de la toxine. En inoculant simultanément une dose de toxine diphtérique mortelle pour les animaux témoins et une dose immunisante de sérum antidiphtérique, on peut voir reparaître dans les ganglions correspondant au point d'inoculation tous les phénomènes de réaction que nous avons signalés : le réticulum réagit légèrement, les leucocytes polynucléaires arrivent en grand nombre, l'activité karyokinétique des follicules persiste.

Cette action est encore plus marquée si, au lieu d'inoculer le sérum antidiphtérique en même temps que la toxine, on a inoculé, la veille, le sérum curateur.

L'apparition de la réaction phagocytaire contre la toxine après inoculation de sérum préventif met, d'autre part, en évidence ce fait déjà signalé par Buchner, Isaeff, Pierallini : l'excitation à la phagocytose amenée par les injections de sérum préventif.

Les ganglions sont alors, comme le prouvent nos expériences, des centres importants de cette production de leucocytes.

Lésions microbiennes ganglionnaires. — Quant aux lésions déterminées dans les ganglions par les microbes ou leurs toxines, elles varient selon la nature du germe en cause et même, selon la virulence de ce germe.

Dans l'infection charbonneuse, diphtérique et pneumococcique humaine et expérimentale, les hémorrhagies sont fréquentes.

Dans l'infection staphylococcique et streptococcique, la nécrose des leucocytes polynucléaires diapédésés aboutit souvent à la suppuration.

Dans les infections de longue durée, dans certaines bronchopneumonies, dans la fièvre typhoïde, on observe surtout la nécrose des grandes cellules des voies lymphatiques desquamées et proliférées.

Le système folliculaire est au contraire, même dans les infections graves, la partie la plus résistante, *l'ultimum moriens* du ganglion. Il finit cependant par subir, sous l'influence des toxines microbiennes, des lésions dégénératives très prononcées, en particulier dans la diphtérie de l'enfant et dans l'infection charbonneuse expérimentale.

Bactériologie. — Dans la période de réaction, le ganglion offre un mauvais terrain de culture aux bactéries ; celles-ci ne s'y observent qu'exceptionnellement et ne peuvent y former des foyers de pullulation; ce n'est que tardivement, que le ganglion se laisse envahir par les bactéries, soit par la voie lymphatique afférente, les bactéries venues du foyer d'infection primitif continuant à affluer au ganglion, mais n'y étant plus détruites au fur et à mesure de leur arrivée ; soit par la voie sanguine, l'infection générale de l'organisme amenant au ganglion, comme à tous les autres viscères, les bactéries qui ont pullulé dans certains points, dans la rate ou dans l'intestin, par exemple.

Ces bactéries se retrouvent surtout dans les sinus sous-capsu-

laires et, en beaucoup plus petit nombre, dans les sinus caverneux. Dans les sinus, elles sont le plus souvent libres ; mais on les voit aussi dans l'intérieur des leucocytes polynucléaires et des macrophages (infection charbonneuse)

Cette constatation des phénomènes de phagocytose chez les animaux qui ont succombé à l'infection est une preuve de la résistance du ganglion qui peut conserver en partie son rôle de défense, alors que l'intoxication du reste de l'organisme est assez profonde pour que la mort survienne.

Les bactéries ne pénètrent qu'exceptionnellement dans les cordons folliculaires et dans les follicules qui, comme le corpuscule de Malpighi dans la rate, sont réfractaires à l'envahissement microbien. Cette pénétration ne se voit guère que lorsque les moyens de résistance de l'organe sont détruits par sa transformation en un tissu indifférent, par exemple à la suite d'hémorrhagie intrafolliculaire (charbon).

Les bactéries peuvent encore se retrouver dans les vaisseaux sanguins sous forme de traînées dessinant le trajet des capillaires (charbon).

Même dans les cas où l'envahissement des ganglions s'est produit, le nombre de bactéries que l'on y retrouve est toujours relativement restreint et jamais on n'observe, dans les voies lymphatiques du ganglion, ce feutrage de bactéries qu'on retrouve dans la rate charbonneuse à l'autopsie des animaux.

Réaction des ganglions lymphatiques au voisinage des cancers.

Dans ce travail nous avons montré, avec M. Labbé, que l'augmentation de volume que présentent souvent les ganglions au voisinage des cancers n'est pas toujours due à l'envahissement néoplasique, mais qu'elle traduit souvent une simple hyperactivité fonctionnelle. L'examen des ganglions montre, en effet, au niveau des follicules, les centres germinatifs en pleine activité karyokinétique.

Lorsque le ganglion est touché, les cellules cancéreuses envahissent d'abord les voies lymphatiques, puis la nappe réticulée ;

le follicule et son centre germinatif constituent, par contre, l' « ultimum moriens » du ganglion.

Cette réaction du follicule et de son centre germinatif a été prise à tort, par certains auteurs, comme le début de la transformation cancéreuse du ganglion.

Essai sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire.

Nous avons étudié systématiquement avec M. Labbé, au point de vue cytologique, un assez grand nombre de cas de lymphadénome.

Cette étude nous a permis de distinguer, dans le groupe encore confus du lymphadénome, 3 variétés de tuméfactions ganglionnaires :

1° Des adénites infectieuses, chroniques, banales ;

2° Des lymphomes tuberculeux ;

3° Le lymphadénome ganglionnaire proprement dit, qui ne présente aucune des réactions et des altérations cellulaires que nos recherches nous ont montrées être la caractéristique du ganglion infectieux et que rien n'autorise, à l'heure actuelle, à considérer comme de nature infectieuse.

Au point de vue anatomo-pathologique, on peut distinguer deux formes de lymphadénome proprement dit :

1° Le lymphadénome typique, qui est caractérisé par la présence de cellules lymphatiques, du type normal, telles qu'on les rencontre dans les organes hématopoiétiques, et, par sa tendance à la généralisation à tout le système hématopoiétique. Ce groupe rentre dans la lymphadénie qui sera dite *lymphatique* ou *myélogène* selon que le tissu reticulé réagira selon le type lymphatique (type ganglion) ou myélogène (type moelle des os).

2° Le lymphadénome métatypique, qui est caractérisé par la présence de formes cellulaires anormales, dérivées des cellules fixes et mobiles des organes lymphatiques — groupe qui ne présente pas la même aptitude à la généralisation en masse que le lymphadénome typique et qui, par son mode d'extension, se rapprocherait davantage des tumeurs malignes.

Contribution à l'étude de la rate dans les maladies infectieuses. (*Thèse Paris*, 1895.)

Dans ce travail qui constitue la première monographie parue sur la rate infectieuse, nous avons fait d'abord pour chaque maladie, en particulier pour la fièvre typhoïde, la pneumonie, la diphtérie, la tuberculose, à un triple point de vue clinique, anatomo-pathologique et bactériologique, l'étude analytique des caractères de la rate; puis, nous avone cherché à grouper dans un chapitre d'ensemble lee documents que nous a fournis cette analyse, et à les interpréter. Dans les modifications apportées par l'infection dans la rate, nous avons cherché surtout à distinguer celles qui traduisent la réaction fonctionnelle, la part active que prend l'organe dans la résistance contre la maladie, des lésions proprement dites.

Organe d'origine mésodermique, la rate est essentiellement constituée par une trame réticulée qui enferme dans ses mailles, sur certains points, exclusivement des lymphocytes (corpuscules de Malpighi), et dans tout le reste de son étendue un mélange d'hématies et d'éléments lymphatiques à divers stades de leur évolution.

Organe hématopoiétique chez le fœtus (pulpe splénique), la rate est *surtout chez l'adulte un organe leucocytopoiétique*. C'est dans le corpuscule que se fait cette formation de leucocytes, la pulpe ayant surtout pour rôle de permettre aux leucocytes d'achever leur transformation.

Cliniquement, la rate normale n'est pas perceptible; hypertrophiée, elle devient facilement appréciable par la percussion, quelquefois même par la palpation.

Cette hypertrophie constitue un des symptômes les plus importants des maladies infectieuses générales; elle manque d'ordinaire, ou est peu prononcée, dans les infections locales. Elle est due presque exclusivement à la congestion de l'organe.

Les modifications apportées par les maladies infectieuses dans la structure de la rate sont de deux ordres :

1° Les unes ne sont pas, à proprement parler, des lésions, mais l'indice de la suractivité fonctionnelle de l'organe (hypertrophie

des corpuscules de Malpighi, multiplication directe ou indirecte des lymphocytes, ou transformation de ceux-ci en leucocytes, aptes à la phagocytose ; enfin, processus identique de multiplication que l'on observe dans les mailles de la pulpe) ;

2° Les autres sont de véritables lésions, d'ordre surtout dégénératif ; elles frappent aussi bien le corpuscule que la pulpe, et consistent dans des phénomènes de nécrose plus ou moins variés qui portent tantôt sur des éléments isolés, tantôt sur des fragments de corpuscule ou des segments de pulpe splénique, et déterminent la formation de véritables foyers de nécrobiose plus ou moins étendus.

Elles se traduisent encore par l'apparition, dans la pulpe et dans les capillaires sanguins, de grands leucocytes mononucléaires (macrophages) dans le protoplasma desquels on retrouve des produits de dégénération cellulaire (petits leucocytes mono et polynucléaires, débris nucléaires, etc.).

Ces lésions dégénératives frappent aussi les hématies, qui sont englobées dans les macrophages ou réduites à l'état de pigment. Cette destruction des hématies et cette transformation en pigment ocre, atteint dans certaines infections, dans la fièvre typhoïde et dans les infections streptococciques expérimentales, un degré très accentué.

Toutes ces modifications se rencontrent à des degrés divers, aussi bien dans les infections générales que dans les infections locales ; elles constituent les caractères anatomo-pathologiques de la rate infectieuse.

Quant aux bactéries, absentes de la rate dans les infections localisées, elles se rencontrent, dans les autres cas, dans les mailles de la pulpe splénique où elles constituent souvent de véritables colonies ; elles n'envahissent jamais le corpuscule de Malpighi.

Ces bactéries d'ordinaire libres sont parfois incluses dans les leucocytes mononucléaires qui, dans la rate, jouent le rôle de phagocytes.

L'étude de ces modifications de la rate dans les cas d'infection fait déjà prévoir le rôle de cet organe dans la défense de l'organisme.

Les diverses expériences entreprises pour montrer la manière dont se comportent les animaux dératés dans les infections expé-

rimentales n'apportent guère de nouvelles preuves de ce rôle.

Il n'en est pas de même de la méthode expérimentale qui consiste à sacrifier les animaux inoculés, à des stades divers du processus infectieux, et à prendre, pour ainsi dire, sur le vif les phénomènes biologiques.

Cette méthode nous permet d'assister au rôle phagocytaire des cellules de la pulpe, bien mieux qu'on ne le voit aux autopsies des individus chez lesquels la maladie avait suivi son évolution naturelle. Elle nous permet encore de contrôler l'importance des phénomènes d'activité fonctionnelle du corpuscule, de telle sorte que nous pouvons conclure que *la rate est moins un organe de combat* où les bactéries qui ont pénétré dans la circulation sanguine sont aux prises avec les phagocytes, qu'*un centre de production où se fabriquent, pour être portés aux points envahis, les leucocytes phagocytaires*, véritables armes défensives de notre économie.

Principales formes cellulaires des tissus conjonctifs et du sang. (En collaboration avec M. Leredde.) *Presse médicale*, 23 novembre 1898.

Le but de ce travail a été de donner une technique très simple de l'examen des formes cellulaires et un résumé précis des caractères essentiels de celles-ci. Nous y avons groupé le résumé de nos connaissances sur l'origine de ces diverses cellules et sur la signification diagnostique de l'apparition des formes pathologiques.

Les localisations articulaires des infections générales. (En collab. avec M. Griffon.) *Presse médicale*, 9 décembre 1899.

Du rôle de l'accoutumance dans le déterminisme des localisations microbiennes. (En collab. avec M. Labbé.) *Bull. de la Soc. de Biol.*, 13 janv. 1900.

Dans ces deux mémoires nous avons cherché à préciser quelques-unes des lois qui président aux localisations morbides.

Dans le premier, nous avons montré que la fixation sur les articuletions d'un agent pathogène en circulation dans l'économie s'observe soit lorsque le virus est atténué, soit lorsque l'organisme est en partie réfractaire.

En veccinant incomplètement des animaux contre le pneumocoque et en leur inoculant sous la peau du pneumocoque virulent, nous avons vu que ce pneumocoque ne donnait plus de septicémie, mais des lésions localisées articulaires.

L'atténuation du virus ou la résistance du terrain ne sont pas les seuls facteurs qui interviennent dans lé déterminisme de ces localisations articulaires; il faut faire la part de l'accoutumance qu'a déjà acquise le microbe par un premier séjour dans un tissu articulaire : un staphylocoque retiré d'une arthrite humaine, inoculé à toute une série de lapins, s'est toujours cantonné sur le système articulaire, malgré l'exaltation de sa virulence.

Ce fait rend compte des feits de contagion, en apparence paradoxaux, de certaines infections à microbe non spécifique, telles que les broncho-pneumonies, les angines, et, comme le faisait récemment remarquer M. Lermoyez, les otites.

DIVERS

Anévrysme de l'aorte *Bull. Soc. anat.*, 20 mars 1891.

Cancer primitif du médiastin *Bull. Soc. anat.*, 24 avril 1891.

Cancer de l'épiploon. *Bull Soc. anat.*, 20 nov. 1891 et thèse Lavocat.

Rétrécissement cancéreux du pylore Atrophie généralisée des viscères. Aspect infantils du cœur. *Bull. Soc. anat.*, 23 décembre 1892.

Rétrécissement du canal cholédoque. Atrophis de la vésicule biliaire. Insuffisance hépatique. *Bull. Soc. anat.*, 17 février 1893.

Cirrhose du foie. Infarctus de la rate. *Bull. Soc. anat.*, 30 juin 1893.

Kystes multiples du foie, d'origine biliaire (en collaboration avec M. Touchard). *Bull. Soc. anat*, 27 octobre 1893.

Abcès froid de la paroi thoracique (en collaboration avec M. Souligoux). *Bull. Soc. anat.*, 10 novembre 1893 et in thèse Souligoux, Paris, 1894.

Ictère chronique par rétention biliaire. Obstruction du canal hépatique au niveau du hils par un épithélioma à cellules cylindriques. *Bull. Soc. anat.*, 17 novembre 1893.

Cirrhose hypertrophique alcoolique du fois; épithélioma alvéolaire à cellules polymorphes. *Bull. Soc. anat.*, 17 novembre 1893.

Ulcérations du cæcum Abcès du foie. *Bull. Soc. anat.*, 5 janvier 1894.

Article **Maladies de la rate** (en collaboration avec M. Bruhl). In *Manuel de médecine de MM. Debove et Achard*, t. V.

Article **Charbon** : *id.*, t. VIII.

Examen de deux moelles d'érysipélateux (en collaboration avec M. F. Widal). *Société médicale des Hôpitaux*, 25 janvier 1895.

Le microbe de l'influenza. Le pneumo-bacille de Friedlænder. Les infections agoniques et cadavériques. Revues générales. *Médecine moderne*, janvier, mars 1895.

La tuberculose intestinale à forme hypertrophique (en collaboration avec M. Lapointe). *Presse médicale*, 8 mai 1898.

Méningite suppurée localisée due au micrococcus tetragenes (en collaboration avec M. Lepage). *Soc. méd. des Hôp.*, 21 janvier 1898.

Article **Maladies des veines** (en collaboration avec M. Widal), in *Traité de Méd. et de Thérap.* Brouardel et Gilbert.

IMPRIMERIE A.-G. LEMALE, HAVRE